

Der **Chemie-Preis 2014** wurde TANJA GAICH, Hannover, aufgrund ihrer herausragenden Leistungen im Bereich der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen verliehen.

Tanja Gaich

Synthetic Network Systems of Natural Products



Tanja Gaich, Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover, als „Sofia Kovalevskaja“ Nachwuchsgruppenleiterin der Alexander von Humboldt Foundation, Trägerin des Chemie-Preises

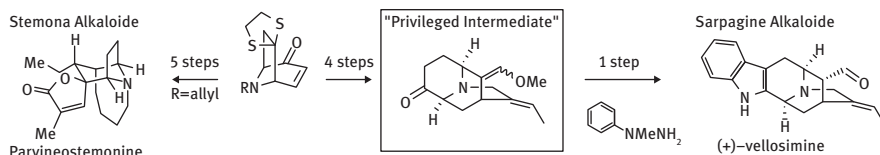
Die Natur bringt eine unerschöpfliche Zahl von Sekundärmetaboliten (Naturstoffen) mit struktureller Diversität und molekularer Komplexität hervor. Diese organischen Moleküle werden von den unterschiedlichsten Lebensformen (z. B. Bakterien, Pilze, Pflanzen etc.) produziert, d. h. biosynthetisiert. Da diese Verbindungen nicht unmittelbar zum Erhalt der Vitalfunktionen beitragen, werden sie nicht dem Primär- sondern dem Sekundärmetabolismus zugeordnet. Dennoch erfüllen sie für ihren natürlichen Produzenten eine wichtige Funktion, sei es als Signalstoff oder zur chemischen Verteidigung, um nur zwei zu nennen. Für den Menschen sind Naturstoffe aufgrund ihrer biologischen Wirksamkeit gegen diverse Krankheiten besonders interessant und werden vor allem in der Ethnomedizin als Arzneistoffe eingesetzt. Unglücklicherweise produzieren die „natürlichen Quellen“ diese

Sekundärmetaboliten zumeist in sehr geringen Mengen (Größenordnung Milligramm pro Kilogramm Trockengewicht des Produzenten). Diese Mengen sind für eingehende pharmakologische Studien zur Identifizierung des biologischen Targets und zur Untersuchung des Wirkmechanismus viel zu wenig, von der weiteren Entwicklungsarbeit und Produktion eines Arzneistoffes ganz zu schweigen. Der synthetischen Gewinnung von Naturstoffen kommt hier eine entscheidende Bedeutung zu. Die Leistungsfähigkeit der synthetischen organischen Chemie wird daran gemessen, ob und in welchen Mengen diese komplexen Naturstoffe totalsynthetisch erzeugt werden können. Die anspruchsvolle molekulare Architektur der Naturstoffe ist dabei stets Ausgangspunkt für die Weiterentwicklung der organischen Chemie.

Zentrales Arbeitsgebiet ist die Totalsynthese von Naturstoffen, insbesondere Alkaloiden und Terpenen. Es werden neue strategische Zugänge zu pharmakologisch wirksamen Naturstoffen entwickelt, die dann der genauen Untersuchung von medizinischer Seite zugeführt werden sollen. Ziel dabei ist ein besonders effizienter Zugang zu diesen Verbindungen, um diese aufwendigen medizinischen Studien zu ermöglichen.

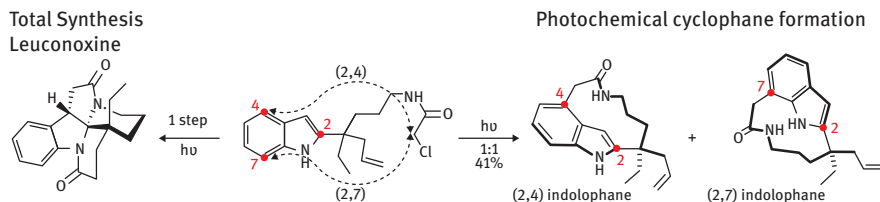
Projekt I: Artificial natural product systems

In diesem Projekt haben wir die Totalsynthese der Sarpagin Alkaloide [1] fertiggestellt. Wir befassen uns dabei mit der Etablierung einer Strategie ([5+2]-Zykloaddition) [2] zur effizienten Synthese weiterer Naturstofffamilien über eine gemeinsame synthetische Route, was die Effizienz wesentlich steigern soll. Als zweite Naturstofffamilie haben wir die Stemonal Alkaloide [3] ausgesucht, welche gerade in Bearbeitung sind. Beide Naturstofffamilien weisen sehr diverse biologische Aktivitäten auf (von anti-cancer und anti-inflammatory bis anti-malaria).



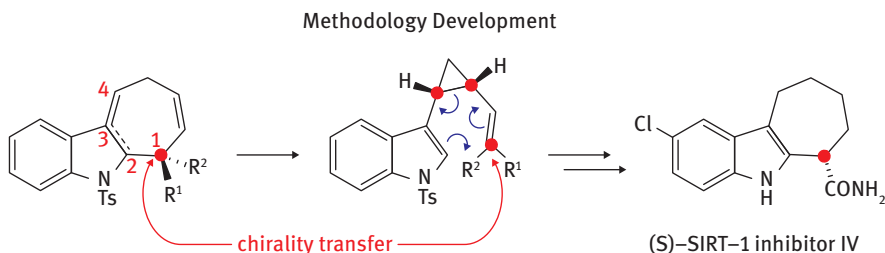
Projekt II: Die Totalsynthese von Leuconoxinen [7] mit Hilfe einer photochemischen Kaskadenzyklisierung zur Effizienzsteigerung in der Synthese [4,5,6]

Wir haben kürzlich diese monoterpenoide Indol Alkaloid Familie totalsynthetisiert. Dabei bedienten wir uns einer photochemischen Zyklisierungskaskade, welche zusätzlich zwei neue Indolzyklophan-Verbindungen ergab [8,9].



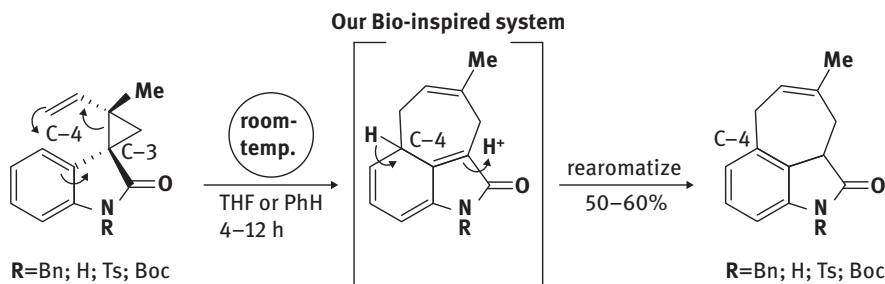
Projekt III: Etablierung einer neuen Synthesemethode von Cyclohepta[b]indolen als „privilegierte“ Intermediate in der Synthese

Diese Verbindungen sind sehr intensiv untersucht worden und kommen in der pharmazeutischen Industrie zur Anwendung [10]. Ein Beispiel dafür ist der (S)-SIRT1-Inhibitor IV, welcher Sirtuin inhibiert. Dabei handelt es sich um ein zentrales regulatorisches Enzym, welches die Differenzierung von Muskelzellen bremst. Aus diesem Grund wird es im Zusammenhang mit der Stammzellenforschung intensiv untersucht. Der SIRT1-Inhibitor IV war bisher nur als Racemat zugänglich, da im Zuge der Syntheserouten das einzige Stereozentrum stets isomerisiert wurde. Da aber das (S)-Enantiomer 400mal so aktiv ist wie das (R)-Enantiomer, war eine enantioselektive Synthese von diesem Molekül sehr wichtig. Mit Hilfe der Divinylzyklopropanumlagerung ist uns diese enantioselektive Synthese dann gelungen [11, 12]. Diese ist auch in der Lage, Gramm-Mengen zu liefern, was für detaillierte Studien sehr wichtig ist [13, 14].



Projekt IV: Enzym-mimetische Reaktionsentwicklung

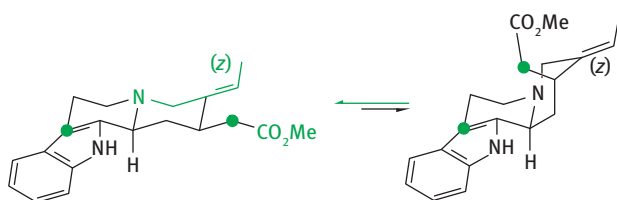
Hier werden mit Hilfe synthetischer Tools enzymatische Reaktionen nachgestellt und so neuartige Reaktivitäten entdeckt und neue Reaktionen entwickelt. Die Biosynthese der Ergot Alkaloide ist ein sehr gut untersuchter Stoffwechselweg [15–18]. Allerdings ist der erste Schritt in der Biosynthese dieser Verbindungen seit den 60er Jahren in Diskussion [19]. Es handelt sich dabei um eine Prenylierung des Indolrings an Kohlenstoff C-4 (nach der Heterozyklen-Nomenklatur), der von dem Enzym der DMAT-Synthase katalysiert wird. Ungewöhnlich und schwer zu erklären war die Regiospezifität dieser Reaktion, da die 4-Position am Indol das am wenigsten reaktive Kohlenstoffatom darstellt. Arigoni und Wenkert haben dazu einen Biosynthesemechanismus postuliert [19], der aber nie experimentell untermauert werden konnte. Mit unserem „biomimetischen“ Modellsystem ist uns genau dies geglückt [20].



Projekt V: Untersuchungen zur Biosynthese der Geissoschizin Alkaloide

Hierbei werden spezifische Struktur-Reaktivitätsbeziehungen dieser Molekülfamilie untersucht [21–23]. Konkret wird die Abhängigkeit der Konformation des Quinolizidine-Strukturmotivs von der Geometrie der in grün gezeigten Doppelbindung untersucht [24–28]. Die Konformation in Geissoschizine ist vermutlich entscheidend für die Möglichkeit zu weiteren Sekundärzyklisierungen dieses Moleküls, wobei das *cis*-Quinolizidin (rechts) eine weitere Zyklisierung zu Strictamin ermöglicht, wohingegen das *trans*-Quinolizidin diese ausschließt. Da in der Natur Geissoschizin-Derivate mit beiden Doppelbindungsgeometrien beobachtet werden, Strictamin-Alkaloide aber nur noch die (*E*)-Doppelbindung enthalten, wird von uns vermutet, daß eine (*Z*)-Doppelbindung ein *trans*-Quinolizidin (links), während die korrespondierende (*E*)-Doppelbindung ein *cis*-Quinolizidin bevorzugt.

(*E*)-or (*Z*)-quinolizidine?



Literatur

- [1] M. Lounasmaa, P. Hanhinen, M. Westersund, *The Alkaloids*, 1999, Ed.; G. A. Cordell, Vol. 52, 103–196; W. I. Taylor. *The Alkaloids*, 1968, Ed.; R. H. F. Manske, Vol. 11, 41–72.
- [2] V. K. Aggarwal, R. S. Garinger, G. K. Newton, P. L. Spargo, A. D. Hobson. *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 1884–1893.
- [3] R. A. Pilli, G. B. Rosso, M. C. Ferreira de Oliveira. *Nat. Prod. Rep.* 2010, 27 (12), 1908–1937.

- [4] a) J. Hu, J. Wang, T. H. Nguyen, N. Zheng, N. Beilstein; *J. Org. Chem.* 2013, 9, 1977–2001; b) S. H. Lee, J. H. Kim, C. B. Park. *Chem. Eur. J.* 2013, 19 (14), 4392–4406. c) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du. *Nature Chemistry* 2010, 2 (7), 527–532.
- [5] a) O. Yonemitsu, P. Cerutti, B. Witkop. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 3941–3945; b) G. S. Hammond, M. T. McCall, O. Yonemitsu, B. Witkop. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 6991–6993.
- [6] For an overview on total syntheses see: C. Leitner, P. J. Gritsch, M. Pfaffenbach, T. Gaich, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, 1208–1217.
- [7] a) T. Feng, X. A. Cai, P. J. Zhao, Z. Z. Du, W. Q. Li, D. J. Luo. *Planta Med* 2009, 75, 1537–1541; b) T. Feng, X. A. Cai, Y. Liu, Y. Li, Y. Y. Wang, D. J. Luo. *Nat. Prod.* 2010, 73, 22–26; c) Y. Y. Low, N. F. Thomas, T. S. Kam. *J. Nat. Prod.* 2013, 76, 957–964.
- [8] a) R. J. Sundberg, in *Organic photochemistry*, Bd. 6 (Eds: A. Padwa, O. L. Chapman), Hrsg. Marcel Dekker: New York, 1983, 121–176; b) P. A. Evans, B. Holmes, *Tetrahedron*, 1991, 47, 9131–9166.
- [9] Y. Y. Low, N. F. Thomas, T. S. Kam. *J. Nat. Prod.* 2013, 76, 957–964.
- [10] For an overview see: a) H. M. Davies, L. *Adv. Cycloaddit.* 1999, 5, 119. b) T. Hudlicky, R. Fan, J. W. Reed, K. G. Gadamasetti. *Org. React. (N.Y.)* 1992, 41, 1. c) E. Piers, M. S. Burmeister, H. U. Reissig. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 180. d) S. Sarel. *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 204. e) S. Krüger, T. Gaich, Beilstein *J. Org. Chem.* 2014, 10, 163–193.
- [11] E. Stempel, P. J. Gritsch, T. Gaich (2013). *Enantioselective Synthesis of Cyclohepta[b]indoles: Gram-Scale Synthesis of (S)-SIRT-Inhibitor IV.* *Org. Lett.*, 15 (21), 5472–5475.
- [12] (a) R. K. Hill. *Asymmetric Synth.* 1984, 3, 503; (b) H. Ito, T. Taguchi. *Chem. Soc. Rev.* 1999, 28, 43; (c) u.J. Kazmaier. *Indian Chem. Soc.* 1999, 76, 631; (d) Y. Langlois. *Claisen Rearrangement*, 2007, 301; (e) U. Nubbemeyer. *Synthesis* 2003, 961.
- [13] A. D. Napper, J. Hixon, T. McDonagh, K. Keavey, J.-F. Pons, J. Barker, W. T. Yau, P. Amouzegh, A. Flegg, E. Hamelin, R. J. Thomas, M. Kates, S. Jones, M. A. Navia, J. O. Saunders, P. S. DiStefano, R. J. Curtis. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 8045.
- [14] X. Zhao, D. Allison, B. Condon, F. Zhang, T. Gheyi, A. Zhang, S. Ashok, M. Russell, I. MacEwan, Y. Qian, J. A. Jamison, J. G. Luz. *J. Med. Chem.* 2013, 56, 963.
- [15] a) N. Steffan, A. Grundmann, W.-B. Yin, A. Kremer, S.-M. Li. *Curr. Med. Chem.* 2009, 16, 218–231; b) S.-M. Li. *Nat. Prod. Rep.* 2010, 27, 57–78; c) R. M. Williams, E. M. Stocking, J. F. Sanz-Cervera. *Top. Curr. Chem.* 2000, 209, 97–173; d) D. J. Edwards, C. L. Clifford, K. V. Do. *Abstracts of Papers, 232nd ACS National Meeting, San Francisco, CA, United States, Sept. 10–14, 2006* 2006, CHED-215; e) D. J. Edwards, W. H. Gerwick. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11432–11433; f) J. A. Read, T. Walsh Christopher. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15762–15763.
- [16] a) M. Shibuya, H. M. Chou, M. Fountoulakis, S. Hassam, S. U. Kim, K. Kobayashi, H. Otsuka, E. Rogalska, J. M. Cassady, H. G. Floss. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 297–304; b) J. C. Gebler, A. B. Woodside, C. D. Poulter. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 7354–7360; c) L. Y. P. Luk, M. E. Tanner. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 13932–13933; d) U. Metzger, C. Schall, G. Zocher, I. Unsoeld, E. Stec, S.-M. Li, L. Heide, T. Stehle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009, 106, 14309–14314; e) W. Rittersdorf, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, 4, 444.
- [17] S.-M. Li, *Phytochemistry* 2009, 70, 1746–1757.
- [18] a) M. Westermaier, H. Mayr. *Org. Lett.* 2006, 8, 4791–4794; b) N. Otero, M. Mandado, R. A. Mosquera. *J. Phys. Chem. A* 2007, 111, 5557–5562.
- [19] a) H. G. Floss. *Tetrahedron* 1976, 32, 873–912; b) E. Wenkert, H. Sliwa. *Bioorg. Chem.* 1977, 6, 443–452; c) M.-P. Seiler, PhD. Dissertation No. 4574, ETH Zürich, 1970.

- [20] D. D. Schwarzer, P. J. Gritsch, T. Gaich. 2012 *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (46), 11514–11516.
- [21] a) A. R. Battersby, M. Thompson, K. H. Gluesenkamp, L. F. Tietze. *Chem. Ber.* 1981, 114, 3430; b) A. I. Scott. *Acc. Chem. Res.* 1970, 3, 151–157; c) A. R. Battersby. *The Alkaloids* 1971, 1. d) B. Wenkert. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 98–102; e) E. Wenkert, B. Wickberg. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1580–1589; f) J. Stöckigt, L. Barleben, S. Panjikar, E. A. Loris. *Plant Phys. Bioch.* 2008, 46, 340–355
- [22] For a review see: R. Eckermann, T. Gaich. *Synthesis* 2013, 45 (20), 2813–2823.
- [23] For latest review see: a) J. Stoeckigt, L. Barleben, S. Panjikar, E. A. Loris. *Plant Physiology and Biochemistry* (Issy les Moulineaux, France) 2008, 46, 615; b) J. Stoeckigt, S. Panjikar. *Nat. Prod. Rep.* 2007, 24, 1382; c) P. Facchini. *Alkaloids* (San Diego, CA, United States) 2006, 63, 1; d) G. Guirimand, V. Courdavault, A. Lanoue, S. Mahroug, A. Guihur, N. Blanc, N. Giglioli-Guivarc'h, B. St.-Pierre, V. Burlat. *BMC Plant Biology* 2010, 10, No pp given; e) K. S. Ryan, B. S. Moore. *Nature Chemical Biology* 2009, 5, 140; f) N. Yerkes, J. X. Wu, E. McCoy, M. C. Galan, S. Chen, S. E. O'Connor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3095.
- [24] a) A. M. Belostotskii, E. Markevich. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3055; b) T. Brukwicki, A. Przybyl, W. Wysocka, J. Sosnicki. *Tetrahedron* 1999, 55, 14501.
- [25] a) A. Deiters, K. Chen, C. T. Eary, S. F. Martin. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4541; b) G. Rackur, E. Winterfeldt. *Chem. Ber.* 1976, 109, 3837.
- [26] a) W. Benson, E. Winterfeldt. *Angew. Chem.* 1979, 91, 921; b) B. J. English, R. M. Williams. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 7869.
- [27] M. Lounasmaa, R. Jokela, M. Back, M., P. Hanhinen, C. Laine. *Tetrahedron* 1995, 51, 11891.
- [28] a) F. Bohlmann. *Angew. Chem.* 1957, 20, 641–642; b) E. Wenkert, D. K. Roychaudhuri. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 78, 6417; c) G. W. Gribble, R. B. Nelson. *J. Org. Chem.* 1973, 16, 2831–2834.